

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННОГО

О.А. Прищепенко, В.Е. Потапова, И.М. Лысенко

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Одной из основных задач системы здравоохранения Республики Беларусь является снижение детской смертности и перинатальных потерь. В связи с этим, изучение патогенеза распространенных заболеваний представляет высокий интерес. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН) входит в структуру наиболее частых причин желтухи и анемии у новорожденных детей. Это врожденное заболевание, обусловленное изоиммунологической несовместимостью крови плода и матери по эритроцитарным антигенам. Очень актуальным является профилактика и лечение ГБН. В статье представлены данные о современном взгляде на патогенетические основы лечения гемолитической болезни новорожденного.

Ключевые слова: новорожденный, гемолиз, гипербилирубинемия, анемия, иммунологический конфликт, заменное переливание крови.

PATHOGENETIC FOUNDATIONS OF TREATMENT OF NEONATAL HEMOLYTIC DISEASE

O.A. Prischepenko, V.E. Potapova, I.M. Lysenko

Educational institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract

One of the main objectives of health system in the Republic of Belarus is to reduce child mortality and perinatal losses. In this regard, the study of pathogenesis of common diseases is of high interest. Hemolytic disease of the fetus and newborn (GDN), is part of the structure of the most common causes of jaundice and anemia in newborn children. This is a congenital disease due to the isoimmunological incompatibility of fetal and maternal blood on erythrocyte antigens. Prevention and treatment of GDN is very relevant. The article presents the data on the current view of pathogenetic foundations of treatment of hemolytic disease of newborns.

Key words: newborn, hemolysis, hyperbilirubinemia, anemia, immunological conflict, exchange blood transfusion.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН), несмотря на множество методов диагностики и профилактики, до настоящего времени остается одной из наиболее актуальных проблем в неонатологии. Это заболевание требует от врача-неонатолога применения современных достижений генетики, ультразвуковой диагностики, инвазивных и неинвазивных процедур.

По литературным данным, ГБН диагностируется у 0,5% новорожденных. Несмотря на профилактику, ГБН занимает 2-е место среди причин внутриутробной гибели плода. Кроме того, это заболевание стоит на 4-6-м месте среди причин перинатальной смертности [1].

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного обусловлена выработкой у матери антител к антигенам эритроцитов плода, способных проходить через гемато-плацентарный барьер, что приводит к их гемолизу. Основной причиной ГБН является аллоиммунизация женщины по системе резус. ГБН вследствие резус-сенситизации приводит к осложнениям во время беременности в 7% случаев, а также внутриутробной патологии. Другими причинами являются АВ0-изоиммунизация и изоиммунизация по другим групповым антигенам [2].

В классификации гемолитической болезни плода и новорожденного выделяют три основные формы [3]:

- 1) гемолитическая анемия без желтухи и водянки;
- 2) гемолитическая анемия с желтухой;
- 3) гемолитическая анемия с желтухой и водянкой.

При легком течении заболевания основным симптомом является анемия, обусловленная торможением функции костного мозга и задержки выхода из него незрелых и зрелых форм эритроцитов. В клинической картине гемолитической анемии без желтухи и водянки наблюдаются преимущественно изменения кожных покровов [3].

Гемолитическая анемия с желтухой является наиболее распространенной формой ГБН. При этой форме заболевания наблюдаются анемия, иктеричность кожных покровов, гепатоспленомегалия. Кроме того, у пациентов имеется поражение печени, что подтверждается отсутствием прямой зависимости между приростом билирубина и снижением уровня гемоглобина. Почасовой прирост – один из основных показателей тяжести ГБН и колеблется от 8,5 – 17,1 мкмоль/л у пациентов с гемолизом, в то время как у здоровых детей этот показатель до 3,2 мкмоль/л [3, 4, 5].

Общее состояние ребенка зависит от выраженности гемолиза и степени гипербилирубинемии. Желтуха у новорожденного начинается в первые 24 ч после рождения и нарастает в течение первых 3 – 5 дней жизни. С конца первой-начала второй недели жизни уровень билирубина снижается, и желтуха исчезает к концу третьей недели жизни. Гипербилирубинемия в периоде новорожденности имеет нейротоксическое действие и может приводить к тяжелым неврологическим нарушениям – «ядерной желтухе» [3, 4].

Развивающаяся дисфункция печени при ГБН дополнительно способствует гипопроотеинемии, онкотическим отекам, ДВС, т.е. тяжелым проявлениям заболевания - гемолитической анемии с желтухой и водянкой [5].

Основой профилактики тяжелых форм гемолитической анемии у новорожденных является внутриутробная коррекция заболевания у плода. Методом выбора является внутриутробная внутрисосудистая гемотрансфузия (ВГТ) [6] путем кордоцентеза и введения эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами 0 (1) группы крови (ЭМОЛТ) [7, 8, 9]. Проведение ВГТ снижает частоту заменных переливаний крови (ЗПК) у новорожденных на 10 – 15% и улучшает перинатальные исходы [10, 11, 12].

Однако, не во всех случаях удастся предупредить развитие гемолитической болезни внутриутробно, в связи с чем важно понимать методы и механизмы терапии гемолитической болезни у новорожденного. Лечение ГБН включает: лечение гипербилирубинемии; коррекцию анемии; посиндромную терапию, направленную на восстановление функций различных органов и систем [4].

Методы коррекции гипербилирубинемии

Гипербилирубинемия, наблюдаемая при ГБН, потенциально влияет на развивающуюся центральную нервную систему; поэтому очень важен регулярный скрининг на билирубин. Раннее выявление гипербилирубинемии необходимо для начала лечения, для того чтобы избежать возможных осложнений при использовании фототерапии или обменного переливания крови [13, 14]. Масса тела является одним из факторов риска гипербилирубинемии, имеется высокая вероятность переливания крови новорожденному с массой тела менее 1 500 г [13, 15].

Также важен гестационный возраст. Гестационный возраст от 35 до 36 недель является основным фактором риска, а срок беременности 38 недель – второстепенным фактором риска развития гипербилирубинемии. Таким образом, Американская академия педиатрии рекомендует оценивать риск гипербилирубинемии по гестационному возрасту и массе тела новорожденного [13, 14, 15].

Необходим мониторинг общего сыровороточного билирубина у новорожденного, с целью не допустить превышения его уровня, при котором возникает билирубин-индуцированная неврологическая дисфункция, включающая острую билирубиновую энцефалопатию и ядерную желтуху. Следует проводить обменное переливание крови немедленно, если у ребенка появляются признаки острой билирубиновой энцефалопатии, включая гипертонус, гипертонус шейных мышц, опистотонус, жар или пронзительный «мозговой» крик [16].

Основным лечением легкой анемической и желтушной формы ГБН является консервативное. При выявлении тяжелой и среднетяжелой степени желтушной и отечной формы заболевания в дополнение к консервативному добавляют оперативное лечение – заменное переливание крови (ЗПК). Кроме вышеизложенного, в схему лечения входит фототерапия, инфузионная терапия [4, 13, 17].

Фототерапия

Фототерапия использовалась в течение многих лет как эффективное и безопасное средство снижения уровня циркулирующего билирубина с помощью двух основных процессов, фотоизомеризации и фотоокисления, оба из которых зависят от поглощения света кожей ребенка на соответствующей длине волны. Эти процессы изменяют структуру организма. Молекула билирубина, позволяющая ему связываться с альбумином и транспортироваться в печень, где он конъюгируется, затем выводится с желчью для экскреции через кишечник. Однако, если младенец не испражняется, билирубин может быть преобразован обратно в неконъюгированную форму и реабсорбирован в кровоток (энтерогапатическая рециркуляция) [18].

Таким образом, важно поощрять энтеральное питание по мере необходимости для улучшения функции кишечника и стимуляции выведения билирубина. Небольшая часть выведения билирубина происходит через мочу после того, как молекула билирубина превращается в водорастворимую форму [18].

Следует учитывать методы, используемые для проведения фототерапии, их безопасность и эффективность. Наиболее эффективные источники света излучают волны синего цвета с длиной волны около 425–475 нм; лампы должны окружать младенца, но держать ребенка нужно на расстоянии 45–50 см от кожи. Лампы должны быть покрыты плексигласом, чтобы предотвратить воздействие ультрафиолетового света на ребенка [18].

Показания к фототерапии:

- желтушность кожных покровов при рождении;
- уровень билирубина в пуповинной крови более 80 мкмоль/л;
- повышение абсолютного уровня непрямого билирубина [4].

Есть много факторов, которые необходимо учитывать и внимательно отслеживать при проведении фототерапии. Младенца следует переворачивать каждые 6 ч, чтобы воздействовать на всю поверхность кожи. Фототерапия увеличивает потребность в жидкости примерно на 20%, поэтому новорожденным, получающим фототерапию, может потребоваться внутривенная инфузионная терапия в дозе 50–80 мл/кг/день в дополнение к энтеральному питанию для обеспечения адекватной гидратации. Всем младенцам, получающим фототерапию, следует закрывать

глаза, чтобы не повредить сетчатку, а также внимательно следить за температурой тела, чтобы предотвратить перегрев [18].

Фототерапию проводят в непрерывном режиме в течение суток длительностью не менее 3–5 сут. Отменять фототерапию следует при снижении уровня непрямого билирубина менее 170 мкмоль/л. Спустя 12 часов после окончания фототерапии необходимо выполнить контрольное исследование билирубина. Фототерапия проводится до, во время и после операции заменного переливания крови [4, 18].

При фототерапии могут возникнуть различные реакции и побочные эффекты: синдром «загорелой кожи» (вследствие индукции синтеза меланина); синдром «бронзового ребенка» (вследствие накопления продуктов фотоокисления прямого билирубина); диарея; лактазная недостаточность (вследствие серозных повреждений ворсинчатого эпителия); гемолиз; ожоги кожи; эксикоз; кожная сыпь [4].

Инфузионная терапия

Токсическим действием обладает не прямой жирорастворимый билирубин. Введение раствора глюкозы не приводит к его снижению. Увеличение вводимой жидкости также не влияет на концентрацию билирубина в сыворотке крови. Поэтому показанием для инфузионной терапии являются признаки обезвоживания или гипогликемии. Кроме того, при проведении фототерапии суточный объем жидкости, который ребенок получает энтерально или парентерально, необходимо увеличить на 10–20% по сравнению с физиологической потребностью ребенка [4, 18].

Внутривенный иммуноглобулин

Предполагается, что факторы, влияющие на частоту и тяжесть ГБН, связанной с АВО, включают расу, количество материнских антител и гемолитический потенциал антител. Материнские титры антител IgG ≥ 512 связаны с необходимостью инвазивной терапии, такой как внутривенная инфузия иммуноглобулина ребенку [16].

Иммунный процесс при ГБН включает образование комплекса антитело-антиген между материнским антителом и антигеном эритроцитов плода или новорожденного. Нижняя часть материнского антитела называется Fc-областью. Эта часть антитела прикрепляется к рецепторам Fc на определенных клетках иммунной системы, таких как макрофаги, стимулируя поглощение и разрушение комплекса антиген-антитело [19].

Было высказано предположение, что введение ВВИГ блокирует рецепторы Fc иммунных клеток. Это останавливает разрушение эритроцитов и прогрессирование гемолитической анемии [18, 20]. С целью блокады Fc-рецепторов внутривенно вводят иммуноглобулин. ВВИГ – это раствор антител, обогащенный иммуноглобулином G, приготовленный из объединенной плазмы человека. ВВИГ вводят в первые 2 ч жизни при антенатальной диагностике ГБН, или сразу после постановки диагноза. Используется иммуноглобулин человека нормальный в дозе 0,5 – 1 г/кг (в среднем 0,8 г/кг). Повторное введение иммуноглобулина при необходимости осуществляется через 12 ч от предыдущего. Введение иммуноглобулина при ГБН возможно в течение первых 3 суток жизни [4, 18].

Во время инфузии необходимо следить за ребенком на предмет возможных побочных эффектов. К ним относятся апноэ, бронхоспазм, цианоз, печеночная дисфункция, гипотония, гипоксемия, лейкопения и судороги. Имеется риск тромботических осложнений, особенно у пациентов с болезнями сердца, нарушением свертывания крови и гемолизом в результате введения чужеродных антител. Нарушение функции почек – серьезная побочная реакция, которая может возникнуть после введения ВВИГ. Она может проявляться как острая почечная недостаточность, острый некроз канальцев, нефропатия проксимальных канальцев или осмотический нефроз. В связи с чем следует контролировать диурез и определять уровень азота мочевины и креатинина в сыворотке крови до и после лечения. Поскольку ВВИГ получается из плазмы человека, существует риск передачи заболеваний, передающихся через кровь [18, 20, 21].

Синдром асептического менингита и острое повреждение легких, связанное с переливанием крови, являются двумя дополнительными редкими, но очень серьезными побочными реакциями. Асептический менингит проявляется симптомами, типичными для других видов менингита. При исследовании спинномозговой жидкости выявляется повышенный уровень белка и лимфоцитов. Однако, следует рассмотреть и исключить другие причины менингита как причину симптомов. Острое повреждение легких проявляется тяжелым респираторным дистресс-синдромом, отеком легких, гипоксемией и лихорадкой. Кардиогенной связи с острыми изменениями легких нет. Острое повреждение легких – показание для кислородной терапии и искусственной вентиляции легких [18, 21].

Операция заменного переливания крови

Операция заменного переливания крови (ЗПК) в первую очередь направлена на удаление свободного (непрямого) билирубина, цель операции – предотвратить развитие ядерной желтухи при неэффективности консервативной терапии. Наиболее эффективное удаление билирубина из крови достигается при замене крови пациента на компоненты крови (эритроцитарная масса и плазма) в объеме 2-х ОЦК [16].

В большинстве случаев заменное переливание крови показано пациентам с неэффективной предварительной фототерапией, у которых уровень билирубина продолжает нарастать. Предварительная терапия внутривенным иммуноглобулином может снизить частоту применения обменного переливания крови у пациентов с ГБН вследствие АВ0 изоиммунитации [16, 20].

Очень важно избежать задержки заменного переливания крови, чтобы предотвратить потенциально разрушительные последствия ядерной желтухи [16].

До недавнего времени заменное переливание крови было второй линией лечения гипербилирубинемии, которая не поддавалась фототерапии. В связи с разработкой других вариантов лечения число новорожденных, нуждающихся в обменном переливании крови, уменьшилось. Заменное переливание крови проводится для снижения высоких уровней билирубина и антител в крови. Во время этой процедуры удаляются 85–90% эритроцитов младенца и примерно 25% билирубина [18].

До начала операции у новорожденных в тяжелом состоянии стандартными методами интенсивной терапии должны быть устранены ацидоз, гипоксемия, гипогликемия, электролитные нарушения, гемодинамические расстройства, гипотермия и т.д [4].

Различают раннее (первые двое суток жизни) и позднее (с третьих суток жизни) ЗПК.

К показаниям к раннему ЗПК на фоне проводимой консервативной терапии относятся: отягощенный акушерский анамнез; желтушное окрашивание первичной смазки или пуповины; желтуха при рождении или в первые часы жизни; увеличение размеров печени, селезенки; признаки билирубиновой интоксикации; содержание общего билирубина в пуповинной крови свыше 80 мкмоль/л и более; почасовой прирост общего билирубина более 10 мкмоль/л для доно-

шенных новорожденных и более 8 мкмоль/л для недоношенных [4].

Показанием к позднему ЗПК служат значения непрямого билирубина 308–340 мкмоль/л для доношенного новорожденного. При наличии факторов риска развития билирубиновой энцефалопатии: оценка по шкале Апгар на 5-й минуте <3 баллов; гипопроотеинемия; гипогликемия; наличие генерализованного инфекционного заболевания, ЗПК проводят при более низких цифрах билирубина. Появление симптомов билирубиновой интоксикации – показание к началу ЗПК независимо от уровня билирубина [4].

При выполнении ЗПК аликвоты по 5–10 мл крови удаляются у новорожденного в течение 15–20 с., и в то же время вводится такой же объем подогретой донорской крови в течение 60–90 с. Это приводит к тому, что билирубин во внеклеточном пространстве присоединяется к альбумину в обмененной крови, возвращая его в кровоток для выведения во время переливания. Часто перед переливанием препаратов крови вводят альбумин из расчета 1 г/кг для того, чтобы облегчить перемещение билирубина во внутрисосудистое пространство путем связывания его с альбумином во внеклеточном пространстве [18].

Подготовка к ЗПК при отечной форме ГБН должна быть проведена еще до рождения ребенка. Операция должна быть начата в первые 20 мин после рождения ребенка. В течение всего процесса подготовки к ЗПК, выполнения операции и последующего ведения ребенка необходим постоянный мониторинг витальных функций (ЧСС, ЧД, сатурация, АД, температура тела).

При отечной форме проводят частичное ЗПК, избегая перегрузки кровообращения в условиях сердечной недостаточности (гипоксическое повреждение миокарда). Частичное ЗПК осуществляется с заменой 45–90 мл/кг крови ребенка на аналогичный объем эритроцитарной массы 0 (1) резус-отрицательной группы. ЗПК в тяжелых случаях можно провести 2–3 раза в течение 1-х суток, а затем на 2-е или 3-и и 4-е сутки жизни, всего 4–5 раз [16, 18].

Донорская кровь и (или) ее компоненты при ЗПК переливаются из расчета 160–180 мл/кг массы тела для доношенного ребенка и 170–180 мл/кг для недоношенного. Соотношение эритроцитарной массы/взвеси и свежзамороженной плазмы составляет 2:1 [18].

При резус-конflikте вводят резус-отрицательную одногруппную с кровью ребенка эритроциты и СЗП. При изолированном групповом

конflikте назначаются эритроциты 0 (1) группы, совпадающая по резус-фактору с резус-фактором эритроцитов ребенка, и плазма АВ (IV) или одной группы с группой крови ребенка. При возможности развития по резус-несовместимости и несовместимости по системе АВ0, а также после внутриутробных гемотрансфузий для ЗПК используются резус-отрицательные эритроциты 0 (1) группы и плазма АВ (IV) или одной группы с группой крови ребенка. При ГБН с конфликтом по редким факторам вводят донорскую кровь, не имеющую «конflikтного» фактора.

В результате операции суммарный объем вводимых компонентов донорской крови должен быть равен суммарному объему выведенной крови ребенка. После окончания процедуры продолжается фототерапия под контролем уровней билирубина, электролитов в сыворотке крови, гематологии и газов крови в течение 12–24 ч после переливания. Эффективность ЗПК оценивается по снижению уровня билирубина. Целевой точкой является 2-х кратное снижение билирубина к концу операции [4, 18].

Обменные переливания включают тщательное наблюдение за новорожденным на предмет возможных осложнений. При выполнении ЗПК может наблюдаться дисбаланс электролитов, такой как гипокальциемия и гипомагниемия, в результате связывающей способности цитрата, гипогликемия через несколько часов после процедуры за счет увеличения высвобождения инсулина поджелудочной железой под влиянием декстрозы. Для предупреждения осложнений после введения каждые 100 мл крови донора вливают 2 мл 10% раствора кальция глюконата или 0,5 мл 10% раствора хлористого кальция, предварительно разведенных в 5 мл 5% раствора глюкозы [18].

Помимо осложнений, связанных с консервантами в донорских препаратах крови на фоне ОЗПК возможно развитие следующих осложнений: аритмия, объемная перегрузка, застойная сердечная недостаточность, остановка кровообращения, нейтропения, тромбоцитопения, реакция «трансплантат против хозяина», ацидоз, бактериальные и вирусные инфекции, эмболии, тромбозы, некротизирующий энтероколит, портальная гипертензия, перфорация сосудов пуповины, гипотермия [4, 18].

Металлопорфириновая терапия

Исследования показывают, что металлопорфирины могут предложить альтернативную

терапию для младенцев с гипербилирубинемией [18, 22].

Гемоксигеназа (ГО) - важный фермент, участвующий в производстве билирубина. Обычно гем присоединяется к ГО и катаболизируется с образованием билирубина [23].

Металлопорфирины, в частности, олово-протопорфирин и олово-мезопорфирин, являются мощными ингибиторами ГО. Они имеют более высокое сродство к ГО, чем сам гем, и блокируют его прикрепление к ГО. Это предотвращает распад гема и высвобождение билирубина из молекулы гема [18, 22].

Металлопорфирины вводятся внутримышечно. Единственным побочным эффектом, о котором сообщалось, была преходящая эритема. Исследования терапии металлопорфирином продолжаются, но формальных рекомендаций по ней не разработано [18, 23].

Желчегонная терапия

Желчегонная терапия показана в случае развития синдрома холестаза на фоне ГБН. Проводится только препаратом урсодезокси-холевой кислоты в виде суспензии из расчета 20-30 мг/кг/сут [18].

Таким образом, существующие методы коррекции ГБН заключаются в снижении концентрации уровня билирубина и его токсического действия. Единственным патогенетическим лечением является введение внутривенного иммуноглобулина. Другие методы патогенетической терапии находятся на стадии разработки и не применяются рутинно. В связи с чем основой для предупреждения развития ГБН у плода и новорожденного является ее профилактика путем постоянного скрининга матери на антитела к эритроцитам плода и, при необходимости, введения анти-D-резусный глобулин. Если же, несмотря на профилактические меры, ГБН развилась, необходимо начинать своевременное лечение, для предупреждения серьезных осложнений.

Литература

1. Clinical case of unfavorable pregnancy outcome for the newborn in immunoincompatible pregnancy: difficulties of diagnosis and treatment/M.M. Padrul [et al.]//Perm Med J. – 2019. – Vol. 36, №3. – P. 91-97
2. Перцева, Г.М., Борщева, А.А. Фототерапия как один из методов лечения гемолитической болезни новорожденных/Г.М. Перцева, А.А. Борщева//Главный врач Юга России. – 2015. – Т. 45, №3. – С. 45
3. Шейбак, Л.Н. Современные представления об особенностях гемолитической болезни плода и новорожденного/Л.Н. Шейбак//Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015, №1. – С. 134 – 138.
4. Шаробаро, В.Е. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (лекция)/В.Е. Шаробаро//Смоленский медицинский альманах. – 2019, №4. – С. 69 – 78
5. Мохова, О.Г. Синдром желтухи в практике педиатра/О.Г. Мохова, М.Н. Канкасова, О.С. Поздеева//Практическая медицина. – 2018. - Т6, №16. – С. 43 – 49.
6. Clinical Protocols in Obstetrics and Gynecology// under ed. Turrentine J.E. - 2 008. – P. 324-326., Yinon, Y. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization/ Y.Yinon [et al.]//Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 36. – P. 601-606.
7. Craparo, F.J. The effects of serial intravascular transfusions in ascetic/hydropic RhD-alloimmunized fetuses/F.J. Craparo [et al.]// Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 25. – P. 144-148.
8. Mari, G. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization/ G. Mari// N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 9-14.
9. Vatsla, D. Treatment of fetal anemia in Rh isoimmunized pregnancies with intrauterine fetal blood transfusion/ D. Vatsla [et al.]// J. Obstet. Gynecol. Of India. – 2010. – Vol. 60. – P. 135-140
10. Конопляников, А.Г. Гемолитическая болезнь плода при резус-сенсibilизации: современные аспекты диагностики, лечения и профилактики/ А.Г. Конопляников//Акушерство и гинекология. – 2005. – №6. – С. 63- 68.
11. Harper, D.C. Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for hydrops fetalis by in utero intravascular transfusions/D.C. Harper [et al.]// Am.J.Obstet.Gynecol. – 2006. – Vol. 195. – P. 192-196
12. Белуга, М.В. Резус-конфликт: прошлое и настоящее в решении проблемы/М.В. Белуга//Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012, №1. – С. 24 – 29.
13. Characteristics of Bilirubin According to the Results of the Direct Antiglobulin Test and Its Impact in Hemolytic Disease of the Newborn / K.-H. Shin [et al.] // Laboratory Medicine. – 2019. – Vol. 50, №2. – P. 138-144.
14. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation / Subcommittee on Hyperbilirubinemia // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114, №1. – P. 297-316.
15. Maisels, M.J. Phototherapy for Neonatal Jaundice / M.J. Maisels, A.F. McDonagh//N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358, №9. – P. 920-928
16. Severe ABO Hemolytic Disease of the Newborn Requiring Exchange Transfusion/R.A. Metcalf [et al.]//Journal of

Pediatric Hematology/Oncology. – 2019. – Vol. 41, №8. – P. 632-634.

17. Alkalay, A.L. Hyperbilirubinemia Guidelines in Newborn Infants / A.L. Alkalay // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115, №3. – P. 824-825.
18. Mundy, C. Intravenous Immunoglobulin in the Management of Hemolytic Disease of the Newborn/C. Mundy//Neonatal Network. – 2005. – Vol. 24, №6. – P. 17-24.
19. Gordon, S. The Mononuclear Phagocytic System. Generation of Diversity/S. Gordon, A. Plüddemann// Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10 – P. 1893.
20. Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analysis/D. Louis [et al.]//Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2014. – Vol. 99, №4. – P. F325-F331.
21. High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia / A.C. Newland [et al.] // The Lancet. – 1983. – Vol. 321, №8316. – P. 84-87.
22. Control of jaundice in preterm newborns by an inhibitor of bilirubin production: studies with tin-mesoporphyrin / T. Valaes [et al.]//Pediatrics. – 1994. – Vol. 93, №1. – P. 1-11.
23. Maisels, M.J. Neonatal Jaundice / M.J. Maisels // Pediatrics in Review. – 2006. – Vol. 27, №12. – P. 443-454.